К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Э.А. Щеглов^{1, 2}, Н.Н. Алонцева², П.С. Гуляева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»: 185031, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

Информация об авторах:

Щеглов Эрнест Анатольевич – д.м.н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»; тел.: +7 (921) 469-04-79; e-mail: ernestsheglov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0746-7290

Алонцева Наталья Николаевна – к.м.н., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»

Гуляева Полина Сергеевна – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

Резюме

Целью работы было оценить безопасность применения ривароксабана с точки зрения риска возникновения гастродуоденальных кровотечений у больных с глубоким венозным тромбозом. Методы: были проанализированы результаты антикоагулянтной терапии 683 пациентов с острым глубоким флеботромбозом. Всем пациентам до начала антикоагулянтной терапии выполнялась фиброгастродуоденоскопия. При выявлении эрозивно-язвенных поражений больные получали антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы параллельно с антикоагулянтной терапией. Результаты: только 10,7% больных по данным ФГДС не имели на момент поступления патологии желудка. У 53,1% пациентов патология протекала бессимптомно и стала диагностической находкой. В 12,9% случаев при ФГДС выявлено состоявшееся кровотечение либо кровотечение, остановленное эндоскопически, с достижением устойчивого гемостаза. 59,1% пациентов получали антикоагулянтную терапию препаратом ривароксабан (Ксарелто®). При проведении антикоагулянтной терапии не отмечено ни одного случая клинически значимого гастродуоденального кровотечения. В представленной серии пациентов с острым глубоким флеботромбозом применение ривароксабана оказалось безопасным не только у больных с гастродуоденальными эрозивно-язвенными поражениями, но и при наличии признаков выявленного ФГДС остановившегося кровотечения (на фоне антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы).

Ключевые слова: острый тромбоз глубоких вен, ривароксабан, безопасность, гастродуоденальные кровотечения, антисекреторная терапия

Для цитирования: Щеглов Э.А., Алонцева Н.Н., Гуляева П.С. К вопросу о безопасности ривароксабана при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с сопутствующими поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. *Атеротромбоз*. 2019;1:36-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-36-43>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

RIVAROXABAN SAFETY DURING DEEP VEIN THROMBOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH RELATED DAMAGES OF STOMACH AND DUODENUM

Ernest A. Shcheglov^{1, 2}, Natalia N. Alontseva², Polina S. Guliaeva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Petrozavodsk State University": 185910, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Prosp. Lenina 33

² State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "Emergency Care Hospital": 185031, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Kirova St., 40

Author credentials:

Shcheglov Ernest Anatolievich – Dr. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia «Emergency Care Hospital», Tel. + 7 (921) 469-04-79; e-mail: ernestscheglov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0746-7290

Alontseva Natalia Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia «Emergency Care Hospital»

Guliaeva Polina Sergeevna – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University»

Abstract

The aim of this study was to assess the risk of use of rivaroxaban, which was associated with gastro-duodenal bleeding in patients with deep venous thrombosis. Methods: an analysis of anticoagulant treatment in 683 patients with deep venous phlebothrombosis. All the patients underwent fiberoptic gastroduodenoscopic procedure prior to the anticoagulant treatment. When erosive-ulcerative lesions were detected, the patients received antisecretory therapy with proton pump inhibitors along with anticoagulant therapy. Results: EGD did not show any only stomach pathology only in 10.7 percent of patients at the time of admission. A symptom-free pathology that became a diagnostic finding was identified in 53.1 percent of patients. Fiberoptic gastroduodenoscopy showed completed bleeding or bleeding that was stopped using endoscopic balloon tamponade with achievement of stable hemostasis in 12.9 patients. 59.1 percent of patients received anti-coagulant therapy with rivaroxaban (Xarelto®). In the presented series of patients with acute deep vein thrombosis, the use of rivaroxaban appeared a safe therapeutic option not only in patients with erosive-ulcerative lesions in the gastroduodenal system, but also in those with endoscopic signs of stopped bleeding (on the top of already administered antisecretory therapy with proton pump inhibitors).

Keywords: acute deep vein thrombosis, rivaroxaban, safety, gastroduodenal bleeding, antisecretory therapy.

For citing: Shcheglov E.A., Alontseva N.N., Guliaeva P.S. Rivaroxaban safety during deep vein thrombosis treatment in patients with related damages of stomach and duodenum. *Atherothrombosis*. 2019;1:36-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-36-43>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются значимой проблемой общественного здравоохранения [17]. Средний годовой показатель заболеваемости ВТЭО среди представителей европеоидной расы составляет 104–183 на 100 тыс. человеко-лет [4–8, 10, 11, 13–16] и близок к частоте инсульта [9, 12]. Ежегодно в РФ регистрируется около 80 000 новых случаев ВТЭО. В пожилом и старческом

возрасте частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) увеличивается до 200 случаев на 100 тыс., а частота тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – ежегодно 35–40 на 100 тыс. населения. Высока смертность пациентов – в течение 1 мес. после эпизода ТГВ от легочной эмболии умирает 6% пациентов [3].

Не стоит забывать и о том, что после эпизода ТГВ у многих пациентов возникает посттромботическая болезнь, которая влияет в том числе

и на качество жизни пациента. У 10% пациентов, переживших ТЭЛА, развивается хроническая постэмболическая легочная гипертензия, которая приводит в течение 4–5 лет к летальному исходу у 10–15% пациентов [3].

Все вышеизложенное заставляет крайне серьезно относиться к вопросу адекватной терапии ТТВ. Одним из обязательных компонентов при обоснованном подозрении на его наличие является назначение антикоагулянтной терапии даже до инструментальной верификации диагноза [3]. В качестве основных групп антикоагулянтов до последнего времени использовались нефракционированный гепарин или препараты группы низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукс натрия и антигонины витамина К. В последние годы все шире в лечебной практике применяются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК): ривароксабан (Ксарелто®), а также апиксабан, дабигатрана этексилат.

Но осознавая распространенность ВТЭО, мы должны понимать, что и различные эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) будут широко распространены в популяции. По данным Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни от 2016 г., язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается одной из наиболее распространенных патологий ЖКТ [2]. Несмотря на уменьшение частоты самой патологии, количество осложнений ЯБ во все мире растет. Так, согласно статистике МЗ РФ, количество язвенных кровотечений увеличилось с 28 913 случаев в 1990 г. до 64 045 в 1999 г., т.е. выросло более чем в 2 раза [1].

При планировании назначения любых антикоагулянтов уделяют внимание, с одной стороны, вопросам эффективности, с другой стороны – безопасности. Говоря о безопасности, обращают особое внимание на проблему гастроудоденальных кровотечений (ГДК). Наличие ЯБ желудка

и ДПК, а также ее осложнений является либо противопоказанием к назначению препаратов, либо требует их применения с осторожностью. Так, например, согласно инструкции к дальтепарину натрия в качестве противопоказания зафиксировано наличие кровотечения на фоне ЯБ желудка и/или ДПК. В инструкции к эноксапарину натрия имеются указания на введение препарата с осторожностью при наличии ЯБ желудка и ДПК или других эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в анамнезе. Аналогичная ситуация характерна и для ривароксабана (Ксарелто®). Клинически значимые активные кровотечения, в т. ч. из верхних отделов ЖКТ, являются противопоказанием для применения препарата, а наличие у пациента в анамнезе в недавнем прошлом обострения ЯБ желудка и ДПК требует применения препарата с осторожностью.

Естественно, со всей остротой встает вопрос: что делать врачу при наличии сочетания ВТЭО и эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ? Как лечить такого больного? Ведь оба этих состояния могут оказаться потенциально смертельными. А что делать, если у пациента есть ВТЭО, но точная информация о наличии патологии ЖКТ отсутствует? Требуется ли ему дополнительное обследование?

Целью работы было оценить безопасность применения ривароксабана с точки зрения риска возникновения ГДК у больных с глубоким венозным тромбозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи» за период с 01.01.2014 г. до 31.12.2017 г. были пролечены 683 пациента с диагнозом «тромбоз глубоких вен нижних конечностей».

Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 6,4$ года. Женщин было 407 (59,5%), мужчин – 276 (40,5%). Средний срок с момента появления первых клинических признаков флеботромбоза (боль в нижней конечности

и ее отек) до момента госпитализации и начала терапии составил $8,3 \pm 4,2$ дня, минимальный срок – 8 ч, максимальный – 11 дней. У всех пациентов тромбоз был односторонний. Тромбоз на уровне инфраренального сегмента нижней полой вены был зафиксирован у 2 пациентов. В одном случае тромбоз был пристеночным, в другом у пациентки на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов имела место флотация головки тромба длиной около 9 см с шириной узкой части основания 4 мм. Пациентке предложено хирургическое лечение, от которого она категорически отказалась. По локализации тромбоза пациенты распределились следующим образом: подвздошный сегмент – 119 (17,4%), бедренный сегмент до уровня паховой складки – 389 (57,0%), подколенная вена – 98 (14,3%), вены голени – 77 (11,3%). Согласно данным полученным из амбулаторных карт основной сопутствующей патологией являлись ишемическая болезнь сердца – у 102 пациентов (14,9%), гипертоническая болезнь – у 136 (19,9%), остеоартроз крупных суставов – у 188 (27,5%). Регулярно в качестве антитромбоцитарной терапии принимали препараты ацетилсалициловой кислоты 88 (12,8%) больных, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (в основном по поводу остеоартроза крупных суставов) – 99 (14,5%).

ЯБ желудка и ДПК на основании анамнестических данных была зафиксирована у 63 (9,2%) пациентов, хронический гастрит – у 242 (35,4%) пациентов. 47 (6,9%) больных отмечали боли в эпигастальной области на протяжении последнего месяца перед госпитализацией. В течение последних 6 мес. 119 (17,4%) пациентов периодически или регулярно принимали препараты из группы ингибиторов протонной помпы (112 (94,1% из них принимали омепразол, остальные – рабепразол и эзомепразол)). 34 (5,0%) пациентов принимали препараты из группы блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов.

Пациентам при поступлении была назначена антикоагулянтная терапия. 317 (46,4%) больных в качестве стартовой терапии с первого дня лечения получали препарат из группы ПОАК. Таким препаратом явился ривароксабан, представленный на российском рынке под торговым названием Ксарелто®. Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. В соответствии с инструкцией по применению препарата и Российскими клиническими рекомендациями [1] применение препарата возможно с первого дня лечения ТГВ. Схема приема препарата была стандартной и полностью соответствовала инструкции. Первые 3 нед. пациенты принимали препарат в дозе 15 мг x 2 р/сут, в дальнейшем они переводились на однократный прием препарата в дозе 20 мг/сут. 87 (12,7%) больных получали в первые 1–3 сут препарат из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с последующим переводом на ривароксабан. Следует подчеркнуть, что это происходило исключительно по организационно-техническим причинам и никаких других оснований для выбора подобной схемы лечения нами не усматривается. 258 (37,7%) пациентов в качестве стартовой терапии получали препарат из группы НМГ с последующим переводом их на прием антагониста витамина К (варфарин) по уровню МНО либо с продлением терапии НМГ при наличии паранеопластического флелотромбоза. 21 (3,07%) больному в связи с наличием противопоказаний антикоагулянты при поступлении не назначались. Основными противопоказаниями были перенесенный в течение последних 6 мес. геморрагический инсульт, признаки ГДК по данным ФГДС.

Пациентам, которые на момент госпитализации принимали препараты ацетилсалициловой кислоты или препараты из группы НПВС по поводу сопутствующей патологии, данные лекарственные средства отменялись.

Всем пациентам при поступлении назначался клинический анализ крови для оценки уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. При необходимости эти результаты могли быть использованы для оценки динамики показателей в случае развития кровотечения на фоне терапии.

В связи с необходимостью оценить риск применения антикоагулянтов, исключить наличие у пациента активного кровотечения или обострения ЯБ желудка и ДПК всем пациентам при поступлении выполнялась ФГДС. Противопоказанием для выполнения манипуляции считали очень тяжелое состояние пациента в связи с выраженной кардиальной патологией (грубые нарушения ритма сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Кроме того, все пациенты должны были дать информированное согласие на проведение манипуляции, отказ от дачи согласия или отказ от манипуляции также считались противопоказанием к ее проведению.

В дальнейшем по результатам ФГДС все пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли больные без признаков острых или обострения хронических заболеваний желудка и ДПК. 2-ю группу составили пациенты с признаками эрозивно-язвенных поражений, но без признаков ГДК. К таким поражениям мы относили выявление по данным ФГДС обострения ЯБ, острой язвы, в т. ч. медикаментозной, доброкачественных новообразований желудка (полип), а также гастрита и бульбита. В 3-ю группы мы включили пациентов с признаками остановившегося на момент ФГДС кровотечения или кровотечения, которое было остановлено эндоскопически, с достижением устойчивого эндоскопического гемостаза. И, наконец, в 4-ю группу вошли пациенты с признаками ГДК, у которых данное кровотечение было остановлено эндоскопически, но с неустойчивым гемостазом.

Пациентам 1-й группы мы не назначали ингибиторы протонной помпы. Больные 2-й

и 3-й групп получали омепразол в дозе 20 мг х 2 р/сут перорально в виде капсул. Все эти пациенты получали антикоагулянтные препараты с момента поступления в стационар. Нами было установлено, что пациенты на момент назначения антикоагулянтов не имели противопоказаний к их применению. Больные, у которых при ФГДС не было обеспечено достижение устойчивого эндоскопического гемостаза, получали омепразол внутривенно: сначала в виде болюсного введения 40 мг, а затем в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 72 ч. Данная группа пациентов исходно не получала препараты из группы антикоагулянтов, что объяснялось высоким риском развития рецидива ГДК. В дальнейшем пациентам выполнялась контрольная ФГДС, по ее результатам принималось решение о начале антикоагулянтной терапии. Зачастую данное решение принималось коллегиально консилиумом врачей.

Для оценки безопасности применения антикоагулянтов с точки зрения гастродуоденального кровотечения мы считали важными следующие клинические и лабораторные показатели. Из жалоб пациентов обращали внимание на наличие у них примеси крови в рвотных массах (гематомезис) и изменение окраски стула на черный (мелена). Кроме того, при сборе жалоб акцентировалось внимание на наличии у пациента слабости, головокружения и других жалоб, характерных для кровотечения. При осмотре учитывалось общее состояние больного, цвет кожных покровов, проводился контроль пульса и артериального давления. В течение первых 4 дней с момента госпитализации, в соответствии с принятой в стационаре политикой наблюдения за пациентами со стороны среднего медперсонала, все жалобы, данные общего осмотра, результаты измерения пульса и давления заносились в лист сестринского наблюдения за больным. В дальнейшем все эти параметры анализировались лечащим

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов по данным фиброгастродуоденоскопии
TABLE 1. The distribution of patients according to fibrogastroduodenoscopy findings

ГРУППА	1	2	3	4
Количество больных, n (%)	73 (10,7%)	499 (73,1%)	88 (12,9%) ПОАК51	16 (2,3%) ПОАК8

врачом во время обхода. В соответствии с больничным протоколом при предъявлении больным жалоб, характерных для кровопотери, ему должен был быть проведен ректальный осмотр для оценки окраски стула, назначен контроль ФГДС, динамика показателей «красной» крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов по результатам ФГДС представлено в *таблице 1*.

По данным, представленным в *таблице 1*, видно, что всего 73 (10,7%) больных на момент поступления вообще не имели признаков эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ. Основное количество пациентов было отнесено ко 2-й группе, куда вошли больные, имеющие эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, но без признаков состоявшегося на момент ФГДС кровотечения. Настораживает

тот факт, что большинство (265 (53,1%)) пациентов данной группы на момент поступления в стационар вообще не предъявляли жалоб, которые позволили бы заподозрить патологию верхних отделов ЖКТ.

Во время ФГДС у пациентов 2-й и 3-й групп были выявлены поражения верхних отделов ЖКТ. Распределение их по частоте представлено на *рисунке 1*.

Из представленных данных видно, что самым распространенным видом патологии явились острые язвы и эрозии желудка и ДПК, вторым по частоте стал хронический гастрит вне обострения. Беспокоит то, что из 603 пациентов, у которых была выявлена патология верхних отделов ЖКТ, только 304 (50,4%) предъявляли характерные жалобы, позволяющие ее заподозрить. У остальных она протекала асимптомно либо малосимптомно.

РИСУНОК 1. Распределение видов поражения желудка и двенадцатиперстной кишки по частоте
FIGURE 1. The frequency distribution of types of stomach and duodenum abnormalities

Примечание: ЯБ – язвенная болезнь, ОЯЭ – острые язвы и эрозии, ПЖ – полип желудка, ХГВО – хронический гастрит вне обострения, ХГО – хронический гастрит, обострение, ЗНО – злокачественные новообразования

В связи с тяжестью состояния, отказа от выполнения процедуры или от подписания информированного добровольного согласия 7 (1,02%) больным ФГДС не выполнялась. Ни у одного из пациентов этой группы на момент поступления не было признаков активного ГДК. В связи с этим им были назначены антикоагулянты в лечебной дозировке. С учетом того, что у нас отсутствовала возможность объективизировать состояние слизистой желудка и ДПК, этим пациентам с целью снижения риска ГДК на фоне антикоагулянтной терапии был назначен омепразол в дозе 20 мг х 2 р/сут.

Длительность нахождения пациентов в стационаре составила в среднем $9,7 \pm 2,3$ дня. При этом длительность пребывания пациентов, принимавших ривароксабан с первого дня, составила $8,2 \pm 2,0$ дня, получавших препарат из группы НМГ с переходом на ривароксабан через 1–3 дня составила $8,4 \pm 2,1$ дня, а принимавших НМГ с переводом на АВК – $12,5 \pm 2,7$ дня (различие статистически недостоверно). В связи с малочисленностью группы пациентов, поступавших с признаками продолжающегося ГДК и получивших антикоагулянты только после достижения стабильного гемостаза, сравнивать продолжительность их периода стационарного лечения с другими группами считаем некорректным.

За время пребывания в стационаре при оценке жалоб, данных объективного осмотра, контроля пульса и артериального давления ни у одного пациента не было зарегистрировано признаков клинически значимого ГДК. В процессе лечения 37 (5,4%) пациентов при расспросе отметили ухудшение общего самочувствия, слабость, головокружение. При обследовании этих пациентов признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ не было выявлено, данные жалобы в дальнейшем не повторялись. У 22 (3,2%) отмечена тромбоэмболия легочной артерии.

В связи с наличием информационной системы в стационаре у нас имелась возможность отследить госпитализации пациентов с признаками ГДК после выписки. Ни в одном случае не был зафиксирован факт госпитализации наших пациентов с клиникой ГДК в сроки от 2 мес. до 4 лет с момента лечения. Это не исключает вероятности госпитализации таких пациентов в другие стационары, но она минимальна в связи с особенностью организации системы медицинской помощи в г. Петрозаводске: практически все пациенты с urgentной хирургической патологией госпитализируются именно в БСМП.

ВЫВОДЫ

Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ представляют собой широко распространенную патологию, которая часто встречается у пациентов, госпитализированных по поводу острого тромбоза глубоких вен. У многих таких пациентов патология ЖКТ протекает асимптомно, без соответствующих жалоб, что затрудняет ее диагностику.

Выполнение ФГДС должно быть рекомендовано всем пациентам, госпитализированным по поводу тромбоза глубоких вен, в связи с тем, что лишь данная манипуляция может достоверно подтвердить или опровергнуть наличие сопутствующей патологии.

У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при наличии у них эрозивных поражений верхних отделов ЖКТ по данным ФГДС, даже в случае, если эти поражения осложнились кровотечением в анамнезе или были остановлены эндоскопически с достижением устойчивого гемостаза, можно рассмотреть применение ривароксабана (Ксарелто) при условии проведения по показаниям терапии ингибиторами протонной помпы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г. Статистические материалы МЗ РФ, 2000. [Health of the Russian population and activity of healthcare institutions in 1999. Statistical materials ministry of healthcare of the Russian Federation, 2000.] (In Russ.)
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maiev I.V., Baranovskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Russian gastroenterology recommendations in gastric ulcer diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Journal Gastroenterology, Hepatology and Koloproctology*. 2016;26(6):40-54.] (In Russ.)
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4) (выпуск 2):2-52. [Russian Clinical Recommendations on Diagnosis, Treatment and Prophylactics of Venous Thromboembolism (VTE). *Phlebology*. 2015;9(4) (Issue 2):2-52.] (In Russ.)
4. Anderson F.A. Jr., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151:933-938.
5. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J Med*. 2004;117:19-25.
6. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med*. 1997;157:1665-1670.
7. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1611-1617.
8. Huang W., Goldberg R.J., Anderson F.A., Kiefe C.I., Spencer F.A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014;127(829-839):e825.
9. Koton S., Schneider A.L., Rosamond W.D. et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014;312:259-268.
10. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:692-699.
11. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-660.
12. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-1933.
13. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
14. Spencer F.A., Emery C., Joffe S.W. et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:401-409.
15. Spencer F.A., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2009;21:722-727.
16. Tagalakakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013;126(832):e813-e821.
17. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.

Поступила / Received 28.05.2019